

動物用医薬品専門調査会における審議結果について

1. 審議結果

厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたメトクロプラミドに係る食品健康影響評価（平成25年1月30日付け厚生労働省発食安0130第15号）については、平成27年3月16日に開催された第176回動物用医薬品専門調査会において審議結果（案）がとりまとめられた。

審議結果（案）については、幅広く国民に意見・情報を募った後に、食品安全委員会に報告することとなった。

2. メトクロプラミドに係る食品健康影響評価についての意見・情報の募集について

上記品目に関する「審議結果（案）」を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

1) 募集期間

平成27年4月21日（火）開催の食品安全委員会（第558回会合）の翌日の平成27年4月22日（水）から平成27年5月21日（木）までの30日間。

2) 受付体制

電子メール（ホームページ上）、ファックス及び郵送

3) 意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等を取りまとめ、動物用医薬品専門調査会の座長の指示のもと、必要に応じて専門調査会を開催し、審議結果を取りまとめ、食品安全委員会に報告する。

(案)

動物用医薬品評価書

メトクロプラミド

2015年4月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

目 次

| | 頁 |
|---------------------------------------|----|
| ○審議の経緯 | 3 |
| ○食品安全委員会委員名簿 | 3 |
| ○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿 | 3 |
| ○要約 | 4 |
| | |
| I. 評価対象動物用医薬品の概要 | 5 |
| 1. 用途 | 5 |
| 2. 有効成分の一般名 | 5 |
| 3. 化学名 | 5 |
| 4. 分子式 | 5 |
| 5. 分子量 | 5 |
| 6. 構造式 | 5 |
| 7. 使用目的及び使用状況 | 5 |
| | |
| II. 安全性に係る知見の概要 | 7 |
| 1. 薬物動態試験 | 7 |
| (1) 薬物動態試験 (マウス) | 7 |
| (2) 薬物動態試験 (ラット) | 7 |
| (3) 薬物動態試験 (ウサギ) | 8 |
| (4) 薬物動態試験 (イヌ) | 9 |
| (5) 薬物動態試験 (牛) | 10 |
| (6) 薬物動態試験 (豚) | 11 |
| (7) 薬物動態試験 (ヒト) | 12 |
| 2. 残留試験 | 12 |
| (1) 残留試験 (牛) | 12 |
| (2) 残留試験 (豚) | 14 |
| (3) 残留試験 (乳汁) | 15 |
| 3. 遺伝毒性試験 | 17 |
| 4. 急性毒性試験 | 18 |
| 5. 亜急性毒性試験 | 19 |
| (1) 5日間亜急性毒性試験 (ラット、皮下投与) <参考資料> | 19 |
| (2) 1か月間亜急性毒性試験 (ラット) | 19 |
| (3) 1か月間亜急性毒性試験 (ラット、皮下又は経口投与) <参考資料> | 20 |
| (4) 6週間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料> | 20 |
| (5) 3か月間亜急性毒性試験 (ラット) | 20 |
| (6) 3か月間亜急性毒性試験 (ラット、皮下投与) <参考資料> | 21 |
| (7) 14週間亜急性毒性試験 (ラット) | 21 |

| | |
|--|----|
| (8) 6 か月間亜急性毒性試験 (ラット) | 22 |
| (9) 1 か月間亜急性毒性試験 (ウサギ、静脈内投与) <参考資料> | 22 |
| (10) 12 週間亜急性毒性試験 (ウサギ、皮下投与) <参考資料> | 23 |
| (11) 1 か月間亜急性毒性試験 (イヌ) | 23 |
| (12) 16 週間亜急性毒性試験 (イヌ、投与経路不明) <参考資料> | 23 |
| (13) 6 か月間亜急性毒性試験 (イヌ) | 24 |
| 6. 慢性毒性及び発がん性試験 | 24 |
| (1) 77 週間慢性毒性試験 (ラット) <参考資料> | 24 |
| (2) 54 週間慢性毒性試験 (イヌ、投与経路不明) <参考資料> | 24 |
| 7. 生殖発生毒性試験 | 24 |
| (1) 発生毒性試験 (マウス) <参考資料> | 24 |
| (2) 発生毒性試験 (マウス) | 25 |
| (3) 発生毒性試験 (マウス、皮下投与) <参考資料> | 25 |
| (4) 発生毒性試験 (ラット) <参考資料> | 25 |
| (5) 発生毒性試験 (ラット) | 26 |
| (6) 発生毒性試験 (ウサギ) <参考資料> | 26 |
| (7) 発生毒性試験 (ウサギ) <参考資料> | 26 |
| (8) 発生毒性試験 (ウサギ、静脈内投与) <参考資料> | 27 |
| (9) 発生毒性試験 (ウサギ、皮下投与) <参考資料> | 27 |
| 8. その他の試験 | 27 |
| (1) 性ホルモン、子宮内膜等に及ぼす影響 (マウス) | 27 |
| (2) 自発運動及び学習行動に及ぼす影響 (マウス) | 28 |
| 9. ヒトにおける知見 | 28 |
| (1) 副作用 | 28 |
| (2) 錐体外路徴候 | 29 |
| (3) 子供における影響 | 30 |
| (4) 内分泌に及ぼす影響 | 30 |
| III. 食品健康影響評価 | 31 |
| 1. 国際機関等における評価について<参考資料> | 31 |
| 2. 食品健康影響評価について | 31 |
| ・ 別紙 1 : 代謝物等略称 | 33 |
| ・ 別紙 2 : 検査値等略称 | 33 |
| ・ 参照 | 34 |

<審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 暫定基準告示（参照1）
2013年 1月 30日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について
要請（厚生労働省発食安0130第15号）、関係資料の接受
2013年 2月 4日 第462回食品安全委員会（要請事項説明）
2015年 3月 16日 第176回動物用医薬品専門調査会
2015年 4月 21日 第558回食品安全委員会（報告）

<食品安全委員会委員名簿>

（2012年7月1日から）

熊谷 進（委員長）
佐藤 洋（委員長代理）
山添 康（委員長代理）
三森 国敏（委員長代理）
石井 克枝
上安平 冽子
村田 容常

<食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

（2013年10月1日から）

| | | |
|---------------|-------|-------|
| 山手 丈至（座長*） | 須永 藤子 | 山崎 浩史 |
| 小川 久美子（座長代理*） | 辻 尚利 | 吉田 和生 |
| 青木 博史 | 寺岡 宏樹 | 吉田 敏則 |
| 青山 博昭 | 能美 健彦 | 渡邊 敏明 |
| 石川 さと子 | 舞田 正志 | |
| 石川 整 | 松尾 三郎 | |
| 川治 聡子 | 宮田 昌明 | |

*：2013年10月22日から

要 約

整胃腸剤である「メトクロプラミド」(CAS No. 364-62-5) について、薬事資料等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、薬物動態 (マウス、ラット、ウサギ、イヌ、牛、豚及びヒト)、残留 (牛及び豚)、遺伝毒性、急性毒性 (マウス、ラット、ウサギ及びイヌ)、亜急性毒性 (ラット、ウサギ及びイヌ)、生殖発生毒性 (マウス及びラット) 等の試験成績である。

メトクロプラミドは、*in vitro* の哺乳類由来細胞を用いた染色体異常試験、遺伝子変異試験及び小核試験では陽性の結果を示したが、*in vitro* の細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類由来細胞を用いた DNA 損傷試験及び不定期 DNA 合成試験、*in vivo* のラットを用いた DNA 鎖切断試験、ラット又はマウスを用いた小核試験では陰性の結果を示したことから、生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えられた。発がん性試験は実施されておらず、慢性毒性試験は参考資料とされているが、遺伝毒性試験の結果から、たとえ発がん性があったとしても、遺伝毒性発がん物質ではなく、メトクロプラミドの一日摂取許容量 (ADI) を設定することは可能であると判断した。

メトクロプラミドの各種毒性試験の結果から得られた無毒性量 (NOAEL) 又は最小毒性量 (LOAEL) の最小値は、イヌを用いた 6 か月間亜急性毒性試験における一般状態の変化 (不穏な状態) を指標とした LOAEL 0.5 mg/kg 体重/日であった。

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、ADI の設定に LOAEL を用いること、また、十分な慢性毒性試験がなく、発がん性試験、生殖毒性試験及び神経毒性試験が実施されていないことから、これらを総合的に考慮し、安全係数として 10 を追加することが適切と考えた。

以上のことから、イヌを用いた 6 か月間亜急性毒性試験の LOAEL 0.5 mg/kg 体重/日に、安全係数 1,000 (種差 10、個体差 10 及び追加の 10) を適用し、ADI を 0.0005 mg/kg 体重/日と設定した。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 用途

整胃腸剤

2. 有効成分の一般名

和名：メトクロプラミド

英名：Metoclopramide

3. 化学名

IUPAC

英名：4-amino-5-chloro-*N*-[2-(diethylamino)ethyl]-2-methoxybenzamide

CAS (No. 364-62-5)

英名：2-Methoxy-4-amino-5-chloro-*N*-(β-diethylaminoethyl)-benzenamide

(参照 2、3)

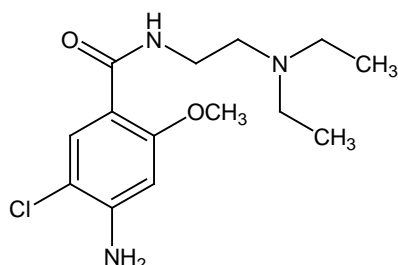
4. 分子式

$C_{14}H_{22}ClN_3O_2$

5. 分子量

299.80

6. 構造式



(参照 2)

7. 使用目的及び使用状況

メトクロプラミドは、ベンズアミド置換体で、種々の疾患に伴う消化器機能異常に用いられる。(参照 3、4) メトクロプラミドの作用機序は、ドパミン受容体拮抗作用、セロトニン₄ (5-HT₄) 受容体作動性、迷走神経及び中枢セロトニン₃ (5-HT₃) 受容体拮抗作用、そしておそらく平滑筋のムスカリン受容体感受性を上げる作用も有し、消化器の機能的反応及び運動異常を改善する。また、中枢性嘔吐、末梢性嘔吐のいずれに対しても制吐作用を示す。(参照 4~6)

海外では、欧米でヒト用医薬品として承認されている。(参照 4~6)

日本では、動物用医薬品として、塩酸メトクロプラミドを有効成分とする牛及び豚の注射剤(静脈内、筋肉内又は皮下に投与)並びに牛の経口投与剤(飼料又は飲水に添加)が承認されている。(参照 7) また、ヒト用医薬品として、注射剤、シロップ剤又は錠

剤が承認されている。(参照 8～10)

なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値¹が設定されている。(参照 1)

¹ 平成 17 年厚生労働省告示第 499 号によって定められた残留基準値 (参照 1)

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、薬事資料等を基に、メトクロプラミドの毒性に関する主な知見を整理した。(参照 3~20)

代謝物等略称及び検査値等略称を別紙 1 及び 2 に示した。

1. 薬物動態試験

(1) 薬物動態試験 (マウス)

マウス (系統、性別及び匹数不明) を用いた ^3H 標識メトクロプラミド (標識位置不明) の経口又は筋肉内投与 (投与量不明) による薬物動態試験が実施された。経時的な全身オートラジオグラフィを行い、放射活性の分布を検討した。

経口投与後も筋肉内投与後も放射活性の分布がきわめて速やかだったことから、メトクロプラミドは投与部位から速やかに吸収されると考えられた。また、脳内分布も認められたことから、メトクロプラミドは血液脳関門を通過すると考えられた。

経口投与 24 時間後には放射活性がほとんど認められないことから、メトクロプラミド及びその代謝物の排泄は極めて速いと考えられた。(参照 3)

(2) 薬物動態試験 (ラット)

① 静脈内投与

ラット (系統、性別及び匹数不明) に ^{14}C 標識メトクロプラミド (標識位置不明) を静脈内投与したところ、投与 15 分後の血清中のメトクロプラミド濃度は 2.4 ng eq/g で、 $T_{1/2}$ は約 60 分であった。(参照 3)

ラット (系統、性別及び匹数不明) に ^{14}C 標識メトクロプラミド (標識位置不明) を静脈内投与 (10 mg/kg 体重) し、投与 15 分後の組織及び血中の放射活性及びメトクロプラミドの濃度が測定された。

放射活性濃度は、小腸で最も高く、次いで肝臓、胃、腎臓の順であり、脳、血清、赤血球及び脂肪組織への分布は低かった。

一方、メトクロプラミド濃度は腎臓 ($7.2 \text{ } \mu\text{g eq/g}$) で最も高く、次いで小腸、脾臓、心臓、肝臓、肺の順であり、血清、脳、筋肉及び精巣では低く、脂肪組織及び赤血球ではほとんど認められなかった。(参照 3)

② 腹腔内投与

ラット (系統、性別及び匹数不明) にメトクロプラミドのメトキシ基の炭素を ^{14}C 標識したもの (以下「 $[\text{OCH}_3\text{-}^{14}\text{C}]$ 標識メトクロプラミド」という。) を腹腔内投与 (1 mg/kg 体重) したところ、投与放射活性は、投与後 24 時間に $^{14}\text{CO}_2$ として呼気中に出現した。(参照 3)

ラット (系統、性別及び匹数不明) に $[\text{OCH}_3\text{-}^{14}\text{C}]$ 標識メトクロプラミドを腹腔内投与 (4 mg/kg 体重) したところ、投与 6 時間後の組織及び血清中放射活性濃度は、肝臓 ($2.81 \text{ } \mu\text{g eq/g}$) で最も高く、次いで小腸、血清、胃、腎臓の順であった。(参照 3)

ラット（系統、性別及び匹数不明）に ^{14}C 標識メトクロプラミド（標識位置不明）を腹腔内投与（10 mg/kg 体重）したところ、投与後 18 時間の尿からは、投与量の 18% に当たる未変化のメトクロプラミドが検出された。

尿中の主要代謝物として、メトキシ基が脱メチル化された水酸化体及び脱 *N*-エチル体が同定された。（参照 3）

（3）薬物動態試験（ウサギ）

① 静脈内投与

ウサギ（品種、性別及び匹数不明）を用いたメトクロプラミドの静脈内投与（20 mg/kg 体重）による薬物動態試験が実施された。

メトクロプラミド及び酸不安定抱合体（グルクロン酸抱合体）の和の $T_{1/2}$ は 1.8 時間であり、投与量の約 60% が投与 24 時間後までに尿中に未変化のメトクロプラミド及び抱合体として排泄された。メトクロプラミドとして排泄されたものは全体の約 20% であり、大部分は抱合体として排泄された。（参照 3）

ウサギ（品種、性別及び匹数不明）を用いたメトクロプラミドの静脈内投与（40 mg）² による薬物動態試験が実施された。

投与 6 時間後までに投与量の約 50% が尿中に、約 4% が胆汁中に未変化のメトクロプラミド、グルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体として排泄されることが明らかになった。尿中ではグルクロン酸抱合体が最も多く（約 40%）、メトクロプラミド及び硫酸抱合体がそれぞれ 30% であった。胆汁中ではグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体が多く、メトクロプラミドは比較的少なかった。（参照 3）

グルクロン酸抱合体の異なる pH における安定性及び静脈内投与による薬物動態試験結果から、グルクロン酸抱合体は加水分解されメトクロプラミドとして腸管から吸収されると考えられた。（参照 3）

② 経口投与

ウサギ（品種、性別及び匹数不明）にメトクロプラミドを経口投与（200 mg/kg 体重）したところ、血清中のメトクロプラミド濃度は投与約 1 時間後に C_{\max} に達し、その濃度は約 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。 $T_{1/2}$ は約 0.86 時間であった。しかし、酸処理後の抱合体を含めた血清中濃度は著しく高く、投与 1 時間後には最高となり、その濃度は約 80 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。（参照 3）

経口投与後の尿中への未変化のメトクロプラミド及び抱合体の排泄は、投与後 24 時間で約 60% であり、静脈内投与時のデータとよく類似していた。このことから、メトクロプラミドの消化管からの吸収は極めて良好であると考えられた。（参照 3）

² 1 匹当たりの投与量と思われたが確認できなかったため、原文どおり記載した。

③ 十二指腸内投与

ウサギ（品種、性別及び匹数不明）の十二指腸内にグルクロン酸抱合体又は硫酸抱合体を投与（投与量不明）し、小腸からの吸収について検討された。

硫酸抱合体の投与後 12 時間の尿中に 12～15%の硫酸抱合体が排泄されたが、他の代謝物は検出されなかった。このことから硫酸抱合体は胃腸管内で分解されることなく、一部はそのままの形で吸収されると考えられた。

一方、グルクロン酸抱合体投与後の尿中には 2～3 種類の化合物が認められた。主要代謝物はグルクロン酸抱合体で、そのほかに少量の硫酸抱合体及び未変化のメトクロプラミドが認められた。投与後 12 時間の尿中に排泄された化合物の総量は、投与量の 13～16%であった。（参照 3）

④ 直腸内投与

ウサギ（品種、性別及び匹数不明）にメトクロプラミドを直腸内投与したところ、尿中排泄率は静脈内投与時と同様に投与後 24 時間で 60%であった。（参照 3）

(4) 薬物動態試験（イヌ）

① 筋肉内投与

イヌ（ビーグル種、性別不明、12 匹）にクロスオーバー法により、メトクロプラミド製剤（製剤 1：ベンジルアルコール含有。製剤 2：ベンジルアルコール不含有）を筋肉内投与（塩酸メトクロプラミドとして 1 mg/kg 体重）し、薬物動態試験が実施された。経時的に血漿中のメトクロプラミド及び抱合体濃度を、HPLC により測定した。

血漿中のメトクロプラミド及び抱合体の和の濃度及び薬物動態パラメーターを表 1 及び 2 に示した。（参照 3）

表 1 イヌにおけるメトクロプラミド筋肉内投与後の血漿中のメトクロプラミド及び抱合体の和の濃度（平均±標準誤差（SE）、ng/mL）

| 投与製剤 | 投与後時間 (hr) | | | | | | | |
|------|------------|--------|-------|-------|------|------|-----|----|
| | 15 分 | 30 分 | 1 | 2 | 4 | 6 | 8 | 24 |
| 製剤 1 | 249±13 | 229±9 | 173±7 | 104±7 | 37±4 | 14±2 | 5±2 | ND |
| 製剤 2 | 251±17 | 231±10 | 169±9 | 101±7 | 36±4 | 14±2 | 5±1 | ND |

ND：検出限界（5 ng/mL）以下 n=12

表 2 イヌにおけるメトクロプラミド筋肉内投与後の薬物動態パラメーター（平均±SE）

| 投与製剤 | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (hr) | AUC (ng·hr/mL) |
|------|-----------------------------|--------------------------|-------------------|
| 製剤 1 | 258±10 | 0.38±0.07 | 583±39 |
| 製剤 2 | 261±15 | 0.35±0.04 | 575±41 |

イヌ（品種、性別及び匹数不明）に[OCH₃-¹⁴C]標識メトクロプラミドを筋肉内投与

(1 mg/kg 体重) したところ、投与後 24 時間の尿中に約 29%の遊離体 (モノエチル体を含む) 及び約 45%の放射活性が排泄された。投与後 6 日間にわたる放射活性の尿及び糞中への排泄は、それぞれ 54%及び 9%であった。

[OCH₃-¹⁴C]標識メトクロプラミドの T_{1/2}は約 90 分であったが、放射活性の T_{1/2}は 14 時間であった。(参照 3)

② 経口投与

イヌ (品種、性別及び匹数不明) にメトクロプラミドを経口投与 (20 mg/kg 体重) したところ、投与後 48 時間の尿中には投与量の 5.4%が未変化のメトクロプラミドとして、29.1%がモノエチル体 (N脱エチル体) として尿中へ排泄された。(参照 3)

イヌ (品種、性別及び匹数不明) にモノエチル体を経口投与 (0.5 mg/kg 体重) したところ、その 45%がモノエチル体のまま尿中へ排泄された。(参照 3)

③ 直腸内投与

イヌ (品種、性別及び匹数不明) におけるメトクロプラミドの坐剤からの吸収も良く、投与 48 時間後までに投与放射活性の 48%が尿中に排泄された。(参照 3)

(5) 薬物動態試験 (牛)

① 静脈内投与

乳牛 (品種及び性別不明、5 頭) にメトクロプラミドを静脈内投与 (100 mg)³したところ、投与 30 分~1 時間後の血漿中の総メトクロプラミド濃度は 18~36 ng/mL で、1 例を除き、投与 6~8 時間後には血中より消失した。(参照 3)

② 筋肉内投与

牛 (品種及び性別不明、6 頭) にクロスオーバー法により、メトクロプラミド製剤 (製剤 1: ベンジルアルコール含有。製剤 2: ベンジルアルコール不含有) を筋肉内投与 (塩酸メトクロプラミドとして 0.2 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。経時的に血漿中のメトクロプラミド及び抱合体濃度を、HPLC により測定した。

血漿中のメトクロプラミド及び抱合体の和の濃度及び薬物動態パラメーターを表 3 及び 4 に示した。(参照 3)

表 3 牛におけるメトクロプラミド筋肉内投与後の血漿中のメトクロプラミド及び抱合体の和の濃度 (平均±SE、ng/mL)

| 投与製剤 | 投与後時間 (hr) | | | | | | | |
|------|------------|------|------|------|-----|----|----|----|
| | 15 分 | 30 分 | 1 | 2 | 4 | 6 | 8 | 24 |
| 製剤 1 | 33±4 | 27±1 | 22±2 | 11±1 | 2±1 | ND | ND | ND |
| 製剤 2 | 46±4 | 33±3 | 23±3 | 11±1 | ND | ND | ND | ND |

ND: 検出限界 (5 ng/mL) 以下

n=6

³ 1 頭当たりの投与量と考えられたが、確認できないため、原文のまま記載した。

表 4 牛におけるメトクロプラミド筋肉内投与後の
薬物動態パラメーター (平均±SE)

| 投与製剤 | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (hr) | AUC (ng·hr/mL) |
|------|-----------------------------|--------------------------|-------------------|
| 製剤 1 | 35±3 | 0.42±0.12 | 55±3 |
| 製剤 2 | 46±4 | 0.25±0 | 57±4 |

③ 経口投与

泌乳牛 (品種不明、5 頭/群) に塩酸メトクロプラミド製剤を単回経口投与 (製剤 50 又は 250 mg/kg 体重、それぞれ塩酸メトクロプラミドとして 1 又は 5 mg/kg 体重) し、経時的に血清中のメトクロプラミド濃度を HPLC により測定した。

血清中濃度は、投与 30 分後に高い濃度であったが、10 例中 7 例の C_{max} は投与 4～8 時間後に認められた。しかし、以後急速に減少し、50 mg/kg 体重投与群では投与 24 時間後に、250 mg/kg 体重投与群では投与 48 時間後には検出限界 (5 ng/mL) 以下となった。(参照 3)

(6) 薬物動態試験 (豚)

豚 (品種、性別及び頭数不明) にメトクロプラミドを筋肉内投与 (0.5 mg/kg 体重) したところ、投与 30 分～1 時間後の血漿中の総メトクロプラミド濃度は 198～300 ng/mL であった。また、5 例中 4 例の血漿中には、投与 8 時間後まで 8 ng/mL 程度が認められた。(参照 3)

豚 (品種及び性別不明、6 頭) にクロスオーバー法により、メトクロプラミド製剤 (製剤 1 : ベンジルアルコール含有。製剤 2 : ベンジルアルコール不含有) を筋肉内投与 (塩酸メトクロプラミドとして 0.4 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。経時的に血漿中のメトクロプラミド及び抱合体濃度を、HPLC により測定した。

血漿中のメトクロプラミド及び抱合体の和の濃度及び薬物動態パラメーターを表 5 及び 6 に示した。(参照 3)

表 5 豚におけるメトクロプラミド筋肉内投与後の血漿中のメトクロプラミド及び抱合体の和の濃度 (平均±SE、ng/mL)

| 投与製剤 | 投与後時間 (hr) | | | | | |
|------|------------|-------|------|------|-----|----|
| | 30 分 | 90 分 | 3 | 6 | 8 | 24 |
| 製剤 1 | 133±17 | 76±8 | 29±5 | 7±3 | 2±2 | ND |
| 製剤 2 | 154±21 | 92±10 | 34±6 | 12±2 | 3±2 | ND |

ND : 検出限界 (5 ng/mL) 以下

n=6

表 6 豚におけるメトクロプラミド筋肉内投与後の
薬物動態パラメーター (平均±SE)

| 投与製剤 | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (hr) | AUC (ng·hr/mL) |
|------|-----------------------------|--------------------------|-------------------|
| 製剤 1 | 133±17 | 0.50±0 | 294±48 |
| 製剤 2 | 154±21 | 0.50±0 | 361±54 |

(7) 薬物動態試験 (ヒト)

① 静脈内投与

ヒト (健康成人、性別及び人数不明) にメトクロプラミドを静脈内投与 (10 mg)⁴ したところ、血漿中濃度は二相性に消失し、T_{1/2} (β相) は 5.4 時間であった。(参照 8～10)

② 筋肉内投与

ヒト (性別及び人数不明) にメトクロプラミドを筋肉内投与 (40 mg)⁴ したところ、投与後 24 時間の尿中に投与量の 24.5% が遊離型として排泄された。投与 1～2 時間後に血中濃度は約 0.06 µg/mL に達し、投与 6 時間後には 0.013 µg/mL に減少した。T_{1/2} は約 1.5 時間であった。(参照 3)

妊婦 (人数不明) にメトクロプラミドを 3 日間筋肉内投与 (40 mg/日)⁵ したところ、投与後 24 時間の尿中に、投与量の約 23% が遊離型として、約 59% が遊離型+抱合体結合型として排泄された。投与後 1、2 及び 3 日の尿中排泄量には有意な差は認められなかった。(参照 3)

③ 経口投与

ヒト (性別及び人数不明) にメトクロプラミド製剤 (糖衣錠) を経口投与 [10 mg (5 mg/錠を 2 錠) /ヒト] したところ、投与後 8 時間のメトクロプラミド及びグルクロン酸抱合体の尿中排泄率は 40～50% であった。(参照 3)

ヒト (健康成人、性別及び人数不明) にメトクロプラミドを経口投与 (20 mg) したところ、メトクロプラミドは消化管から速やかに吸収され、投与約 1 時間後に C_{max} (54 ng/mL) に達し、T_{1/2} は 4.7 時間であった。(参照 10)

2. 残留試験

(1) 残留試験 (牛)

① 静脈内投与

子牛 (ホルスタイン種、雄 1 頭/時点) に塩酸メトクロプラミド製剤を単回静脈内投与 (塩酸メトクロプラミドとして 0.5 mg/kg 体重) し、残留試験が実施された。投与

⁴ 一人当たりの投与量と考えられたが、確認できないため、原文のまま記載した。

⁵ 一日一人当たりの投与量と考えられたが、確認できないため、原文のまま記載した。

2、24、48 及び 72 時間後の組織及び全血中のメトクロプラミド（グルクロン酸抱合体を含む。）濃度を GC により測定（検出限界：25 ng/g 又は mL）した。

組織及び全血中濃度を表 7 に示した。メトクロプラミド（グルクロン酸抱合体を含む。）は投与 2 時間後のみから検出（42.8～1,303.9 ng/g）され、投与 24 時間後以降では検出限界未満となった。（参照 3）

表 7 牛におけるメトクロプラミド単回静脈内投与後の組織及び全血中のメトクロプラミド（グルクロン酸抱合体を含む。）濃度（ng/g 又は mL）

| 試料 (n=5) | 投与後時間 (hr) | | | |
|----------|------------|-----|-----|-----|
| | 2 | 24 | 48 | 72 |
| 肝臓 | 913.7 | LOD | LOD | LOD |
| 腎臓 | 1,303.9 | LOD | LOD | LOD |
| 脾臓 | 247.7 | LOD | LOD | LOD |
| 心臓 | 181.0 | LOD | LOD | LOD |
| 筋肉 | 154.1 | LOD | LOD | LOD |
| 脂肪 | 68.3 | LOD | LOD | LOD |
| 全血 | 42.8 | LOD | LOD | LOD |

LOD：検出限界（25 ng/g 又は mL）未満

② 筋肉内投与

牛（品種及び性別不明、3 頭）に塩酸メトクロプラミド製剤を 1 時間間隔で 2 回、筋肉内投与（塩酸メトクロプラミドとして 0.4 mg/kg 体重/回、左右臀部に部位を変えて投与）し、残留試験が実施された。最終投与 1 日後の腸管、第 1 回投与部位（左側臀部）及び第 2 回投与部位（右側臀部）の筋肉中濃度を HPLC（検出限界：6 ng/g）により測定した。

その結果、腸管及び投与部位筋肉のいずれの試料からもメトクロプラミドは検出されなかった。（参照 11）

③ 経口投与

a. 牛（ホルスタイン種、約 6 か月齢、去勢雄 1 頭/時点）に塩酸メトクロプラミド製剤を一日 2 回、5 日間経口投与（メトクロプラミドとして 1 mg/kg 体重/回）し、残留試験が実施された。最終投与 3.5 時間後、1、2、3、5 及び 7 日後の組織及び血清中のメトクロプラミド濃度を HPLC（検出限界：0.010 µg/g 又は mL）により測定した。

組織及び血清中濃度を表 8 に示した。メトクロプラミドは速やかに吸収され、肝臓及び腎臓に高濃度に分布した。しかし、排泄も早く、最も長く残留していた組織は肝臓であったが、最終投与 3 日後には検出限界に近い 0.012 µg/g を認めたのみであった。（参照 3）

表 8 牛におけるメトクロプラミド 5 日間（一日 2 回）経口投与後の組織及び血清中のメトクロプラミド濃度（ $\mu\text{g/g}$ 又は mL ）

| 試料 (n=6) | 最終投与後日数 (日) | | | | | |
|-------------|-------------|-------|-------|-------|-----|-----|
| | 3.5 時間 | 1 | 2 | 3 | 5 | 7 |
| 肝臓 | 0.684 | 0.200 | 0.074 | 0.012 | LOD | LOD |
| 腎臓 | 0.585 | 0.082 | 0.048 | LOD | LOD | LOD |
| 小腸 | 0.056 | 0.038 | LOD | LOD | LOD | LOD |
| 脾臓 | 0.040 | 0.014 | LOD | LOD | LOD | LOD |
| 心臓 | 0.040 | LOD | LOD | LOD | LOD | LOD |
| 筋肉 | 0.018 | LOD | LOD | LOD | LOD | LOD |
| 脂肪 | LOD | LOD | LOD | LOD | LOD | LOD |
| 血清 | LOD | LOD | LOD | LOD | LOD | LOD |

LOD : 検出限界 (0.010 $\mu\text{g/g}$ 又は mL) 未満

- b. 牛（ホルスタイン種、約 7 か月齢、雌 1 頭/時点）に塩酸メトクロプラミド製剤を一日 2 回、5 日間経口投与（塩酸メトクロプラミドとして 1 mg/kg 体重/回）し、残留試験が実施された。最終投与 1、2、3、5、7 及び 10 日後の組織、胆汁及び血清中のメトクロプラミド濃度を HPLC（検出限界：0.010 $\mu\text{g/g}$ 又は mL ）により測定した。

最も高濃度の残留は、最終投与 1 日後の胆汁でみられ、一過性に 0.168 $\mu\text{g/mL}$ が観察された。その他の組織では、最終投与 1 日後の肝臓 (0.046 $\mu\text{g/g}$)、腎臓 (0.014 $\mu\text{g/g}$)、小腸 (0.015 $\mu\text{g/g}$) 及び最終投与 2 日後の肝臓 (0.015 $\mu\text{g/g}$) からそれぞれ低濃度が検出されたのみで、他は検出限界未満であった。（参照 3）

(2) 残留試験 (豚)

① 筋肉内投与

- a. 豚（ランドレース種、去勢雄 5 頭）の頸部に塩酸メトクロプラミド製剤を単回筋肉内投与（塩酸メトクロプラミドとして 0.5 mg/kg 体重）し、残留試験が実施された。投与 30 分、1、2、4、6、8 及び 24 時間後の血漿並びに投与 2、24、48 及び 72 時間後の組織及び全血中のメトクロプラミド（グルクロン酸抱合体を含む。）濃度を GC（検出限界：血漿 5 ng/mL 、組織 25 ng/g 又は mL ）により測定した。

平均血漿中濃度は、投与 30 分後に最高値 (277.5 ng/mL) を示し、以後漸減して投与 8 時間後では 9.1 ng/mL となり、投与 24 時間後では全例が検出限界未満となった。

組織及び全血中の濃度を表 9 に示した。メトクロプラミド（グルクロン酸抱合体を含む。）は、投与 2 時間後の試料からのみ検出 (48.2~2,446.3 ng/g) され、投与 24 時間後以降はいずれの試料からも検出されなかった。（参照 3）

表 9 豚におけるメトクロプラミド筋肉内投与後の組織及び全血中のメトクロプラミド（グルクロン酸抱合体を含む。）濃度（ ng/g 又は mL ）

| 試料 (n=5) | 投与後時間 (hr) | | | |
|----------|------------|-----|-----|-----|
| | 2 | 24 | 48 | 72 |
| 肝臓 | 867.0 | LOD | LOD | LOD |
| 腎臓 | 2,446.3 | LOD | LOD | LOD |

| | | | | |
|----|-------|-----|-----|-----|
| 脾臓 | 515.6 | LOD | LOD | LOD |
| 膵臓 | 806.0 | LOD | LOD | LOD |
| 心臓 | 195.4 | LOD | LOD | LOD |
| 筋肉 | 146.9 | LOD | LOD | LOD |
| 脂肪 | 48.2 | LOD | LOD | LOD |
| 全血 | 68.8 | LOD | LOD | LOD |

LOD：検出限界（25 ng/g 又は mL）未満

- b. 豚（品種及び性別不明、3頭）に塩酸メトクロプラミド製剤を1時間間隔で2回筋肉内投与（塩酸メトクロプラミドとして0.5 mg/kg 体重/回、左右臀部に部位を変えて投与）し、残留試験が実施された。最終投与1日後に腸管、第1回投与部位（左側臀部）及び第2回投与部位（右側臀部）の筋肉中濃度をHPLC（検出限界：6 ng/g）により測定した。

その結果、腸管及び投与部位筋肉のいずれの試料からも塩酸メトクロプラミドは検出されなかった。（参照 11）

（3）残留試験（乳汁）

① 静脈内投与

泌乳牛（ホルスタイン種、5頭）に塩酸メトクロプラミド製剤を単回静脈内投与（塩酸メトクロプラミドとして100 mg/頭）し、残留試験が実施された。投与0.5、1、2、4、6、8及び24時間後の血漿並びに投与72時間後までの乳汁中のメトクロプラミド（グルクロン酸抱合体を含む。）濃度をGC（検出限界：5 ng/mL）により測定した。

血漿中濃度を表 10 に示した。投与2時間後の血漿中濃度は平均13.6 ng/mLで、投与4時間後では検出されない試料があり、投与24時間後では全て検出限界未満となった。

乳汁中濃度を表 11 に示した。投与日の夕方の乳汁から全て検出されたが、順次検出されなくなり、投与48時間後では全例が検出限界未満となった。（参照 3）

表 10 牛におけるメトクロプラミド単回静脈内投与後の血漿中のメトクロプラミド（グルクロン酸抱合体を含む。）濃度（平均±SE、ng/mL）

| 試料 (n=5) | 投与後時間 (hr) | | | | | | |
|-------------|-----------------------|----------|----------|------------------------|------------------------|------------------------|----------------------|
| | 30分 | 1 | 2 | 4 | 6 | 8 | 24 |
| 血漿中濃度 | 27.6±3.2 ^a | 24.3±2.0 | 13.6±1.0 | 16.0±10.1 ^b | 26.0±24.7 ^b | 23.7±23.7 ^b | 0.0±0.0 ^b |

a：n=4、b：検出限界（5 ng/mL）未満を0として算出した。

表 11 泌乳牛におけるメトクロプラミド単回静脈内投与後の乳汁中のメトクロプラミド（グルクロン酸抱合体を含む。）濃度（平均±SE、ng/mL）^a

| 試料 (n=4) | 投与後時間 (hr) | | | | | |
|-------------|------------|----------------------|----------------------|---------|---------|---------|
| | 0～8 | 8～24 | 24～36 | 36～48 | 48～60 | 60～72 |
| 乳汁中濃度 | 13.1±0.6 | 6.4±2.1 ^b | 4.2±2.4 ^b | 0.0±0.0 | 0.0±0.0 | 0.0±0.0 |

a：1例で投与前の検体にピークが認められたため、当該個体の全データを削除した。

b：検出限界（5 ng/mL）未満を0として算出した。

② 経口投与

a. 泌乳牛（品種不明、5頭/群）に塩酸メトクロプラミド製剤を単回強制経口投与（塩酸メトクロプラミドとして1又は5 mg/kg 体重）し、残留試験が実施された。投与0.5、1、2、4、6、8、12、24及び48時間後の血清並びに投与0、1、2及び3日後の乳汁中のメトクロプラミド濃度をHPLC（検出限界：1 ng/mL）により測定した。

血清中濃度は、投与30分後には高濃度がみられたが、10例中7例の最高濃度は投与4～8時間後にみられた。しかし、以後急速に減少し、1 mg/kg 体重投与群では投与24時間後に、2 mg/kg 体重投与群では投与48時間後に検出限界以下となった。

乳汁中濃度を表12に示した。メトクロプラミドは速やかに乳汁中へ移行し、投与日の夕方に最高値を示した。しかし、消失も早く、1 mg/kg 体重投与群では投与2日後の夕方に、2 mg/kg 体重投与群では投与3日後の朝に検出限界以下となった。（参照3）

表12 牛におけるメトクロプラミド単回強制経口投与後の乳汁中のメトクロプラミド濃度 [平均±標準偏差 (SD)、ng/mL]

| 投与量 (mg/kg 体重) | 投与後日数 (日) | | | | | | | |
|-------------------|-----------|------------|---------|---------|----------------------|----------------------|------------------|---|
| | 0 | | 1 | | 2 | | 3 | |
| | 朝 | 夕 | 朝 | 夕 | 朝 | 夕 | 朝 | 朝 |
| 1 | LOD | 69.4±58.9 | 5.9±2.9 | 2.7±1.8 | 1.1±0.3 ^a | LOD | LOD ^b | |
| 2 | LOD | 119.5±79.3 | 6.8±2.0 | 5.3±1.8 | 1.3±0.3 ^a | 1.1±0.2 ^a | LOD | |

LOD: 検出限界 (1 ng/mL) 以下

n=5

a: 個体値がLODのときは1 ng/mLとして平均値を算出した。 b: n=3

b. 泌乳牛（ホルスタイン種、5頭/群）に塩酸メトクロプラミド製剤を単回強制経口投与（塩酸メトクロプラミドとして1又は5 mg/kg 体重）し、残留試験が実施された。投与0、1、2及び3日後の乳汁中のメトクロプラミド濃度をHPLC（検出限界：1 ng/mL）により測定した。

乳汁中濃度を表13に示した。乳汁中への移行は速やかで、消失も早く、1 mg/kg 体重投与群では投与3日後の朝、2 mg/kg 体重投与群では投与3日後の夕方に検出限界以下となった。（参照3）

表13 泌乳牛におけるメトクロプラミド単回強制経口投与後の乳汁中のメトクロプラミド濃度 (平均±SD、ng/mL)

| 投与量 (mg/kg 体重) | 投与後日数 (日) | | | | | | | |
|-------------------|-----------|-------------|-----------|----------|-----------|-----------|-----------|-----|
| | 0 | | 1 | | 2 | | 3 | |
| | 朝 | 夕 | 朝 | 夕 | 朝 | 夕 | 朝 | 夕 |
| 1 | LOD | 29.7±7.3 | 10.9±2.5 | 6.6±1.6 | 5.0±4.8 * | 3.5±1.9 * | LOD | LOD |
| 2 | LOD | 208.9±130.1 | 29.6±24.9 | 26.4±8.6 | 2.5±1.1 | 1.9±1.0 * | 1.5±0.5 * | LOD |

LOD: 検出限界 (1 ng/g) 以下

n=5

*: 個体値がLODのときは1 ng/gとして平均値を算出した。

3. 遺伝毒性試験

メトクロプラミドの *in vitro* 及び *in vivo* の各種遺伝毒性試験の結果を表 14 及び 15 にまとめた。(参照 12~14)

表 14 *in vitro* 試験結果

| 検査項目 | 試験対象 | 用量 | 結果 |
|-----------------------|--|--|----------------------------|
| 復帰突然変異試験 | <i>Salmonella typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 | 156, 313, 625, 1,250, 2,500, 5,000 µg/plate (−S9) 9.77, 19.5, 39.1, 78.1, 156, 313 µg/plate (+S9) | 陰性 ^a (参照 12) |
| | <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i> | 313, 625, 1,250, 2,500, 5,000 µg/plate (−S9) 39.1, 78.1, 156, 313, 625, 1,250 µg/plate (+S9) | 陰性 ^b (参照 12) |
| 染色体異常試験 | チャイニーズハムスター 肺由来 (CHL) 線維芽細胞 | 188, 375, 750, 1,500 µg/mL (±S9) ^c , 6+18 時間 | 陽性 ^d (参照 12) |
| 遺伝子変異試験 | CHL V79 細胞 (<i>hprt</i> 座) | 1.0~3.2 mmol/L, 20 時間 (− S9) | 陽性 ^e (参照 13) |
| DNA 損傷試験 (アルカリ溶出法) | ラット肝初代培養細胞 ヒト肝初代培養細胞 | 0.10~0.32 mmol/L, 20 時間 | 陰性 (参照 13) |
| 不定期 DNA 合成試験 | ラット肝初代培養細胞 ヒト肝初代培養細胞 | ~0.32 mmol/L (−S9) | 陰性 (参照 13) |
| 小核試験 | ヒトリンパ球 | 0.1~1.0 mmol/L (−S9) 28, 72 時間 | 陽性 ^f (参照 13) |

a : S9 存在下で *S. typhimurium* TA100 及び TA1537 の 156 µg/plate 以上、TA98 及び TA1535 の 313 µg/plate 以上、S9 非存在下で TA100, TA1535 及び TA1537 の 2,500 µg/plate 以上、TA98 の 5,000 µg/plate で菌の生育阻害がみられた。

b : S9 存在下で *E. coli* WP2 *uvrA* の 625 µg/plate 以上で菌の生育阻害がみられた。

c : S9 非存在下で、1,500 µg/mL において細胞毒性がみられた。

d : S9 非存在下で、染色体構造異常が誘発された。染色体数的異常は誘発されなかった。

e : 3.2 mmol/L の濃度で有意に増加した。

f : 1.0 mmol/L の濃度で 72 時間培養すると、小核の発現頻度が有意に増加した。

表 15 *in vivo* 試験結果

| 検査項目 | 試験対象 | 用量 | 結果 |
|------------------------|---------------------------------|---|---------------|
| DNA 鎖切断試験 (アルカリ溶出法) | SD 雄ラット (肝臓、腎臓、 胃、粘膜、脾臓、骨髄) | 500 mg/kg 体重、単回胃内投与 (gastric intubation) | 陰性 (参照 14) |
| 小核試験 | 肝部分切除した SD 雄ラッ ト (骨髄細胞及び肝細胞) | 500 mg/kg 体重、 単回胃内投与、投与 48 時間後 | 陰性 (参照 14) |
| | ICR 雄マウス骨髄細胞 | 62.5, 125, 250 mg/kg 体重/ 日、2 日間強制経口投与 | 陰性 (参照 12) |

in vitro の哺乳類由来細胞を用いた染色体異常試験、遺伝子変異試験及び小核試験では陽性の結果が得られたが、*in vitro* の細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類由来細胞を用いた DNA 損傷試験及び不定期 DNA 合成試験、並びに *in vivo* のラットを用いた

DNA 鎖切断試験、ラット又はマウスを用いた小核試験では全て陰性の結果が得られたことから、メトクロプラミドは生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えられた。

4. 急性毒性試験

マウス、ラット、ウサギ及びイヌにおけるメトクロプラミドの急性毒性試験の結果を表 16 に示した。

メトクロプラミドの投与によりいずれの動物も投与経路にかかわらず自発運動の抑制がみられ、致死量では痙攣を経て死亡する例が多かった。作用発現は早く、かつ一過性で死亡例のほとんどは投与後 30 分以内に死亡し、死亡しなかった動物は投与 24 時間後には常態に復していた。なお、メトクロプラミドの経口投与で遊離塩と塩酸塩との間に毒性の差はみられなかった。(参照 3、15)

表 16 メトクロプラミドの急性毒性試験結果

| 動物種 | 投与経路 | LD ₅₀ (mg/kg 体重) | |
|------------------|------|-----------------------------|------|
| | | 雄 | 雌 |
| マウス | 経口 | 820 ^a | |
| | | 522 | 455 |
| | | 385 ^a | |
| | | 507 | |
| | | 290 | 270 |
| | 静脈内 | 50 ^a | |
| | | 80 | 87 |
| | | 33 | 34 |
| | | 63 | |
| | 腹腔内 | 180 ^a | |
| | | 120 | 96 |
| | 皮下 | 304 ^a | |
| 175 ^a | | | |
| 190 | | 190 | |
| ラット | 経口 | 1,655 ^a | |
| | | 666 | |
| | | | 740 |
| | | | 560* |
| | | 1,290 | 750 |
| | 静脈内 | 60 ^a | |
| | | 63 | 68 |
| | 腹腔内 | 170 ^a | |
| | | 112 | |
| | | 177 | 158 |
| | | 136 | 114 |
| | 皮下 | 825 ^a | |
| 540 | | | |

| | | | |
|-----|------|-----------------|-----|
| | | 467 | 340 |
| ウサギ | 経口 | 1,370 | |
| | | 870 | |
| | 静脈内 | 30 ^a | |
| | | > 20 | |
| | | 40 | |
| | | 22 | |
| イヌ | 経口 | > 3,000 | |
| | 静脈内 | > 10 | |
| | | 48 | |
| 腹腔内 | > 20 | | |

a : 塩酸塩としての値、* : 離乳ラット

5. 亜急性毒性試験

(1) 5日間亜急性毒性試験（ラット、皮下投与）〈参考資料⁶〉

エストラジオール-17β (8 μg/日) で10日間前処置したラット (雌、匹数不明) にメトクロプラミドを5日間皮下投与 (5、50、100 又は 200 mg/kg 体重/日) し、メトクロプラミドの乳腺刺激作用をクロルプロマジンの同作用と比較した。

メトクロプラミドの 50 mg/kg 体重/日以上投与群及びクロルプロマジンの 5 mg/kg 体重/日以上投与群で乳腺重量が増加し、乳腺刺激も大きかった。したがって、メトクロプラミド 50 mg/kg 体重の効果は、クロルプロマジン 5 mg/kg 体重の効果に相当するものと考えられた。(参照 3)

(2) 1か月間亜急性毒性試験（ラット）

ラット (SD 系、雌雄各 10 匹/群) を用いたメトクロプラミドの1か月間経口投与 (16、32、64、125、250 又は 500 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。

250 mg/kg 体重/日以上投与群で死亡例がみられた。

全ての投与群の雌で子宮重量が低下し、発情間期像を示す例が多かった。乳腺の脂肪組織は淡褐色に着色し、乳腺には腺の増殖及び分泌物の貯留がみられた。これらの影響には用量相関性が認められた。卵巣では黄体、卵胞等に顕著な変化は認められなかったが、250 mg/kg 体重/日以上投与群では少数例に黄体及び卵胞に軽度の萎縮が認められた。これらの影響は、被験物質が視床下部又は下垂体前葉に作用して、乳腺刺激ホルモン (プロラクチン) の分泌を促進し、性腺刺激ホルモンの分泌パターンを変化させたものと考えられた。雄では精巣には変化はみられなかった。(参照 3)

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、全ての投与群の雌で子宮重量及び乳腺への影響が用量相関的にみられたことから本試験における NOAEL を設定できず、LOAEL を 16 mg/kg 体重/日と設定した。

⁶ 皮下投与により実施されていることから、参考資料とした。

(3) 1 か月間亜急性毒性試験（ラット、皮下又は経口投与）〈参考資料 7〉

ラット（Wistar 系、雌、匹数不明）を用いたメトクロプラミドの 1 か月間皮下投与（35 mg/kg 体重/日）又は経口投与（70 mg/kg 体重/日）による投与試験が実施された。この試験では、卵巣、子宮及び下垂体の重量を測定し、また、それらの臓器及び乳腺の組織学的検査を実施した。

投与群において性周期は抑制され、発情間期像が持続した。この性周期への影響は可逆的であった。

子宮重量が対照群に比べてやや小さかったが有意な差はみられなかった。卵巣及び下垂体の重量に異常は認められなかった。

組織学的検査では、乳汁分泌を伴った乳腺の増生がみられたが、卵巣、子宮及び下垂体前葉の FSH、LH 及びプロラクチン分泌細胞には著変はなかった。（参照 3）

(4) 6 週間亜急性毒性試験（ラット）〈参考資料 8〉

ラット（Wistar 系、体重 145～180 g、雌雄各 5 匹/群）を用いたメトクロプラミドの 6 週間経口投与（0、2 又は 10 mg/kg 体重/日）による亜急性毒性試験が実施された。

全身状態に異常はみられず、死亡例はみられなかった。対照群に比べて体重増加量に有意な差は認められなかった。

剖検では、主要臓器の障害、萎縮及び肥大は全く認められなかった。（参照 3）

(5) 3 か月間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（Wistar 系、6 週齢、雌雄各 10 匹/群）にメトクロプラミドを胃内挿管により 3 か月間強制経口投与〔0（純水）、10、30、100、300 又は 600 mg/kg 体重/日、6 日/週投与〕し、亜急性毒性試験が実施された。本試験では、各群 1～2 例に肝包囊虫⁹の寄生が認められたが、毒性学的な評価は可能であると食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は判断した。なお、対照群の雄では、100 及び 300 mg/kg 体重/日投与群の各 1 例が投与の失宜により死亡した。

600 mg/kg 体重/日投与群では、第 1 回の投与後 4 時間以内に死亡例がみられ、3 か月間に雄が 60%、雌が 80%死亡した。

一般状態では、300 mg/kg 体重/日投与群で投与後中枢抑制症状を示し立毛、流涎及び下痢がみられる動物もあったが、投与開始後 10 日程度で消失した。600 mg/kg 体重/日投与群ではこの徴候が著明となり、失禁も認められ、生存動物でも立毛、下痢により被毛状態の悪化がみられた。これらの変化は雄よりも雌の方に強く発現した。

体重は、300 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で増加抑制がみられ、300 mg/kg 体重/日投与群の雌及び 600 mg/kg 体重/日投与群の雄では対照群と比較して有意差がみられた。

血液学的検査では、600 mg/kg 体重/日投与群で RBC、Hb 及び Ht が低値を示し、貧血傾向がみられた。

⁷ 詳細な試験内容が報告されておらず、経口投与時の影響が確認できないことから参考資料とした。

⁸ 動物数が少なく、詳細な試験内容も報告されていないことから参考資料とした。

⁹ 原文のとおり記載した。

血液生化学的検査では、600 mg/kg 体重/日投与群で BUN の増加及び血漿中酵素活性の変動が散見されたがいずれも軽度の変化であった。

臓器重量では、300 mg/kg 体重/日投与群の雌及び 600 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝臓の相対重量が、300 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で副腎の相対重量が増加したが、絶対重量は対照群との間に差は認められなかった。

剖検では、投与に起因する影響はみられなかった。

病理組織学的検査では、300 mg/kg 体重/日投与群で脾臓に形質細胞¹⁰及び巨核球の軽度の増加がみられ、雄では肝臓に軽度の脂肪化がみられた。副腎には異常はみられなかった。(参照 3、16)

食品安全委員会動物用医薬品専門委員会は、300 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で一般状態の変化、体重の増加抑制がみられたことから、本試験における NOAEL を 100 mg/kg 体重/日と設定した。

(6) 3 か月間亜急性毒性試験 (ラット、皮下投与) <参考資料¹¹>

ラット (SD 系、雌雄各 10 匹/群) を用いたメトクロプラミドの 3 か月間皮下投与 (8、16、32、64 又は 125 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。

64 mg/kg 体重/日以上投与群で死亡例がみられた。

体重増加量は 16 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 64 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で抑制された。

64 mg/kg 体重/日以上投与群では、Alb 及び血糖値が低下し、ALP 及び AST が上昇した。

32 mg/kg 体重/日以上投与群の投与局所に出血、壊死及び炎症像がみられ、二次反応として軽度の貧血、脾臓の肥大、脾臓での赤血球増生、ヘモジデリンの沈着、好中球数の増加及び筋肉障害による AST 活性の増加がみられた。これらは被験物質の局所刺激作用によるものと考えられた。

臓器重量では、脾臓、肝臓及び腎臓の重量又は体重比が 64 mg/kg 体重/日以上投与群で、副腎重量が 125 mg/kg 体重/日投与群で増加した。

全ての投与群の雌で乳腺腺組織の増加及び子宮の萎縮がみられた。これらは 1 か月間亜急性毒性試験 [II. 5. (1)] でみられたものと同様で、用量相関性がみられた。(参照 3)

(7) 14 週間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット (Wistar 系、雌雄各 10 匹/群) を用いたメトクロプラミドの 14 週間経口投与 (0、5、10 又は 20 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。投与終了時に半数を、最終投与 1 か月後に残り半数を剖検した。

投与群に全身状態の異常はみられず、体重増加、血液学的検査、剖検及び病理組織学的検査では投与による影響は認められなかった。

投与終了時に肝臓の相対重量が軽度に減少したが、最終投与 1 か月後では対照群との間に差は認められなかった。(参照 3)

¹⁰ 原文のまま記載した。おそらく赤芽球と思われる。

¹¹ 皮下投与により実施されていることから参考資料とした。

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、全ての投与群でみられた肝臓の相対重量の低下は、絶対重量の変化がなく、病理組織学的所見を伴わなかったことから、毒性とは判断せず、本試験のNOAELは最高用量の20 mg/kg 体重/日と設定した。

(8) 6か月間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（Wistar系、6週齢、雌雄各6匹/群）にメトクロプラミドを胃内挿管により6か月間強制経口投与（0、10、30、100又は300 mg/kg 体重/日、6日/週投与）し、亜急性毒性試験が実施された。対照群には純水を投与した。本試験では、各群1～2例に肝包囊虫¹²の寄生が認められたが、毒性学的な評価は可能であると食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は判断した。

試験期間中に死亡例はみられなかった。

一般状態については、300 mg/kg 体重/日投与群において、上記3か月間亜急性毒性試験〔II.5.(5)〕と同様の変化を示した。

体重は、全ての投与群の雄で増加抑制傾向を示し、特に30 mg/kg 体重/日以上投与群で明らかに抑制されたが、雌では差はみられなかった。

血液学的検査及び血液生化学的検査では、投与群で検査値の変動が散見されたがいずれも正常値の範囲内であった。

臓器重量では、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で肝臓の相対重量が、300 mg/kg 体重/日投与群の雌で副腎の相対重量が増加した。

病理組織学的検査では、300 mg/kg 体重/日投与群で脾臓に形質細胞¹³及び巨核球の軽度の増加がみられ、雄では肝臓に軽度の脂肪化がみられた。なお、副腎に異常はみられなかった。（参照3、16）

食品安全委員会動物用医薬品専門委員会は、30 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で体重の増加抑制傾向が、300 mg/kg 体重/日投与群の雌で立毛、流涎等の徴候がみられたことから、本試験におけるNOAELは雄で10 mg/kg 体重/日、雌で100 mg/kg 体重/日と設定した。

(9) 1か月間亜急性毒性試験（ウサギ、静脈内投与）〈参考資料¹⁴〉

ウサギ（JW種、雄5匹/群）を用いたメトクロプラミドの1か月間静脈内投与〔0（生理食塩水）、2、5、10又は20 mg/kg 体重/日〕による亜急性毒性試験が実施された。本試験では、被験動物の26%の肝臓にコクシジウムの寄生が認められたが、毒性学的な評価は可能であると食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は判断した。

投与開始13日後から25日後までの間に、10 mg/kg 体重/日投与群で2例（40%）、20 mg/kg 体重/日投与群で4例（80%）が死亡した。死亡例では下痢及び摂餌量の減少が5～7日間持続した。

一般状態では、5 mg/kg 体重/日以上投与群で、縮瞳、眼瞼下垂、自発運動の低下等の中枢抑制症状が認められた。これらの影響は10 mg/kg 体重/日以上投与群でより顕著と

¹² 原文のとおり記載した。

¹³ 原文のまま記載した。おそらく赤芽球と思われる。

¹⁴ 静脈内投与により実施されていることから、参考資料とした。

なったが 15～60 分で回復する一過性の変化であり、投与日数の経過に従い軽減される傾向がみられた。

血液学的検査、血液生化学的検査、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査において、投与による影響は認められなかった。(参照 3、16)

(10) 12 週間亜急性毒性試験 (ウサギ、皮下投与) <参考資料¹⁵⁾>

ウサギ (Fauve de Bourgogne 種、雌雄各 6～12 匹/群) を用いたメトクロプラミドの 12 週間皮下投与 (0、2、5、10 又は 20 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。投与終了時に半数を、最終投与 4 週後に残り半数を剖検した。

全ての投与群に全身状態の異常は認められず、雄では体重増加、血液学的検査、剖検及び病理組織学的検査では、投与による影響は認められなかった。しかし、雌では体重増加量が対照群に比べてやや小さかった。最終投与後の体重増加は対照群と同等であった。

全ての投与群に卵巣肥大が観察された。この肥大は最終投与 4 週間にはいくらか軽減した。

そのほかに投与による影響はみられなかった。(参照 3)

(11) 1 か月間亜急性毒性試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル種、雌雄各 2 匹/群) を用いたメトクロプラミドの 1 か月間経口投与 (2、8 又は 32 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。

死亡はみられなかった。

一般状態では、全ての投与群で行動に落ち着きがなくなり、不穏な状態、眼瞼下垂、失調性歩行及び振戦がみられたが、これらの症状は投与 24 時間後には消失した。8 mg/kg 体重/日以上投与群ではそれぞれ 1～2 例に体重減少がみられた。

血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、臓器重量及び病理組織学的検査に投与による影響はみられなかった。(参照 3)

食品安全委員会動物用医薬品専門委員会は、全ての投与群で眼瞼下垂、失調性歩行等の一般状態の変化が認められたことから、本試験における NOAEL を設定できず、LOAEL を 2 mg/kg 体重/日と設定した。

(12) 16 週間亜急性毒性試験 (イヌ、投与経路不明) <参考資料¹⁶⁾>

イヌ (品種、性別及び匹数不明) を用いたメトクロプラミドの 16 週間投与 (～80 mg/kg 体重/日、5 日/週投与、投与経路不明) による亜急性毒性試験が実施された。

その結果、高用量 (80 mg/kg 体重/日) 投与群においてのみ顕著な行動の変化 (微細な振戦、行動の抑制、食欲不振及び縮瞳) がみられた。これらの徴候は週末の投与休止日には消失した。(参照 15)

¹⁵⁾ 皮下投与により実施されていることから、参考資料とした。

¹⁶⁾ 投与経路が不明なことから参考資料とした。

(13) 6か月間亜急性毒性試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル種、雌雄各 3 匹/投与群、雌雄 2 匹/対照群) を用いたメトクロプラミドの 6 か月間経口投与 (0、0.5、2 又は 8 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。

一般状態では、0.5 mg/kg 体重/日投与群の一部に不穏な状態が投与 2 か月後まで散見された。2 mg/kg 体重/日以上投与群では 1 か月間亜急性毒性試験 [II. 5. (11)] と同様に、不穏な状態、眼瞼下垂、失調性歩行及び振戦がみられた。8 mg/kg 体重/日投与群では 1 例に体重減少がみられた。

諸検査に投与による影響は認められなかった。

また、乳腺について組織学的に観察した結果、ラットでみられた乳腺の増殖像はみられなかった。(参照 3)

食品安全委員会動物用医薬品専門委員会は、0.5 mg/kg 体重/日以上投与群で不穏な状態がみられ、これは投与による影響と認められたことから、NOAEL を設定できず、LOAEL を 0.5 mg/kg 体重/日と設定した。

6. 慢性毒性及び発がん性試験

詳細な慢性毒性試験は報告されていない。また、発がん性試験は実施されていない。

(1) 77 週間慢性毒性試験 (ラット) <参考資料¹⁷⁾>

ラット (系統、性別及び匹数不明) を用いたメトクロプラミドの 77 週間経口投与 (~40 mg/kg 体重/日) による慢性毒性試験が実施された。

その結果、血液学的検査、血液生化学的検査及び病理組織学的検査において投与に起因する変化はみられなかった。(参照 15)

(2) 54 週間慢性毒性試験 (イヌ、投与経路不明) <参考資料¹⁸⁾>

イヌ (品種、性別及び匹数不明) にメトクロプラミドを投与 (~40 mg/kg 体重/日、5 日/週投与、投与経路不明) した結果、亜急性毒性試験 [II. 5. (11) 及び(13)] と同様の一般状態の変化を示したが、54 週間投与しても耐性を発現しなかった。肝臓、腎臓及び心臓の機能に重篤な変化はみられず、血液学的検査、血液生化学的検査及び病理組織学的検査においても投与に起因する変化はみられなかった。(参照 15)

7. 生殖発生毒性試験

多世代生殖毒性試験又は生殖毒性試験は実施されていない。

(1) 発生毒性試験 (マウス) <参考資料¹⁹⁾>

妊娠マウス (Swiss albino 系、計 47 匹) を用いたメトクロプラミドの経口投与 (0、

¹⁷⁾ 詳細な試験内容が不明であることから参考資料とした。

¹⁸⁾ 投与経路が不明なことから参考資料とした。

¹⁹⁾ 一群当たりの動物数が不明であり、詳細な試験内容も報告されていないことから、参考資料とした。

1、5 又は 10 mg/kg 体重/日) による発生毒性試験が実施された。投与を妊娠 1～17 日に行い、母動物の約半数を妊娠末期に帝王切開して胎児の観察を行った。残りの母動物は自然分娩させ、離乳期又は分娩 6 週後まで哺育して児を観察した。

全ての投与群の平均生存胎児体重に対照群との差はみられなかった。5 mg/kg 体重/日投与群では死亡胎児数がやや多かったが、10 mg/kg 体重/日投与群では差異は認められず、用量相関性は認められなかった。奇形胎児もみられなかった。

出生後の児の観察でも投与による影響は認められなかった。(参照 3)

(2) 発生毒性試験 (マウス)

妊娠マウス (ICR 系、20～26 匹/群) を用いたメトクロプラミドの経口投与 (0、10、100 又は 200 mg/kg 体重/日) による発生毒性試験が実施された。投与を妊娠 7～12 日に行い、妊娠 18 日に母動物を帝王切開して、生存胎児の外表、泌尿生殖器及び骨格について観察した。また、各群 5 匹の母動物は自然分娩させ、離乳まで哺育させて児を観察した。

母動物の体重増加量、総着床数及び平均着床数に、投与の影響はみられなかった。

胎児の観察では、生存及び死亡胎児数、外表奇形の出現頻度、生存胎児体重に、投与の影響は認められなかった。泌尿生殖器及び骨格検査においても、特記すべき異常所見は認められなかった。

児動物の発育を出生から離乳まで観察した群でも、産児数、児の平均体重、哺育率、内臓異常の出現率等の指標に投与の影響は認められなかった。(参照 3、17)

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において、母動物、胎児及び児動物に投与の影響がみられなかったことから、NOAEL を最高用量の 200 mg/kg 体重/日と設定した。催奇形性はみられなかった。

(3) 発生毒性試験 (マウス、皮下投与) <参考資料²⁰>

妊娠マウス (ICR 系、20～22 匹/群) を用いたメトクロプラミドの皮下投与 (0、10、100 又は 200 mg/kg 体重/日) による発生毒性試験が実施された。投与を妊娠 7～12 日に行い、各群 5～7 匹の母動物は自然分娩させ、妊娠 18 日の胎児及び離乳児について観察した。

母動物の体重増加量、総着床数及び平均着床数に、投与の影響は認められなかった。

胎児の観察では、生存及び死亡胎児数、外表奇形の出現頻度等に投与の影響はみられなかったが、200 mg/kg 体重/日投与群で平均生存胎児体重に有意な低下がみられた。泌尿生殖器及び骨格については、特記すべき異常は認められなかった。

児動物の発育を出生から離乳まで観察した群でも、産児数、児の平均体重、哺育率、内臓異常の出現率等の指標に投与の影響は認められなかった。(参照 3、17)

(4) 発生毒性試験 (ラット) <参考資料²¹>

妊娠ラット (Sherman 系、計 44 匹) を用いたメトクロプラミドの経口投与 (1、5 又

²⁰ 皮下投与により実施されていることから、参考資料とした。

²¹ 一群当たりの動物数が不明であり、詳細な試験内容も報告されていないことから、参考資料とし

は 10 mg/kg 体重/日) による発生毒性試験が実施された。投与を妊娠 1～18 日に行い、妊娠末期の胎児、離乳児又は生後 10 週の子について観察した。

生存胎児数、死亡胎児数及び生存胎児体重に差はなく、胎児の外表面に異常はみられなかった。

出生後の子の観察でも投与の影響はみられなかった。(参照 3)

(5) 発生毒性試験 (ラット)

妊娠ラット (Wistar 系、21～22 匹/群) を用いたメトクロプラミドの経口投与 (0、10、100 又は 200 mg/kg 体重/日) による発生毒性試験が実施された。投与を妊娠 9～14 日に行い、自然分娩させて出生子の発育を観察した 6 匹を除いた各群 15～16 匹の母動物を妊娠 21 日に帝王切開して、生存胎児を奇形学的に検査した。

母動物の体重増加量、総着床数及び平均着床数に、投与の影響は認められなかった。

胎児の観察では、生存胎児数、死亡胎児数、外表奇形の出現頻度等に投与の影響はみられなかったが、200 mg/kg 体重/日投与群では生存胎児体重に有意な低下がみられた。生存胎児の骨格に特記すべき異常は認められなかった。

児動物の発育を出生から離乳まで観察した群でも、産児数、子の平均体重、哺育率、内臓異常の出現率等の指標に投与の影響は認められなかった。(参照 3、17)

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において、母動物及び児動物に投与の影響がみられず、200 mg/kg 体重/日投与群で平均生存胎児体重が減少したことから、母動物及び出産子に対する NOAEL を最高用量の 200 mg/kg 体重/日、胎児に対する NOAEL を 100 mg/kg 体重/日と設定した。催奇形性はみられなかった。

(6) 発生毒性試験 (ウサギ) <参考資料²²⁾>

妊娠ウサギ (Fauve de Bourgogne 種、計 33 匹) を用いたメトクロプラミドの経口投与 (20 mg/kg 体重/日) による発生毒性試験が実施された。投与は妊娠 1～18 日に実施し、妊娠末期の胎児及び離乳児を奇形学的に観察した。

胎児及び新生子のいずれにも投与による影響は認められず、投与に起因した外表及び内臓奇形の出現も認められなかった。(参照 3)

(7) 発生毒性試験 (ウサギ) <参考資料²³⁾>

妊娠ウサギ (JW 種、匹数不明) を用いたメトクロプラミドの経口投与 (50 又は 200 mg/kg 体重/日) による発生毒性試験が実施された。投与は妊娠 7～11 日又は妊娠 12～16 日に実施し、妊娠末期の胎児を奇形学的に観察した。

母動物の観察では、200 mg/kg 体重/日投与群で摂餌量が 30%低下し、これに伴う体重の減少が認められた。しかし、この影響は最終投与後速やかに回復した。

た。

²²⁾ 一群当たりの動物数が不明であり、詳細な試験内容も報告されていないことから、参考資料とした。

²³⁾ 一群当たりの動物数が不明であり、詳細な試験内容も報告されていないことから、参考資料とした。

胎児に投与の影響は認められなかった。(参照 3)

(8) 発生毒性試験 (ウサギ、静脈内投与) <参考資料²⁴>

妊娠ウサギ (JW 種、10~11 匹/群) を用いたメトクロプラミドの静脈内投与 (0、2 又は 10 mg/kg 体重/日) による発生毒性試験が実施された。投与を妊娠 8~16 日に行い、妊娠 29 日に帝王切開により胎児を摘出して、奇形学的に観察した。

母動物の観察では、10 mg/kg 体重/日投与群で、一過性の縮瞳、眼瞼下垂、自発運動の低下等が認められた。胎児の観察では、生存及び死亡胎児数、外表奇形の出現率並びに胎児体重のいずれにも、投与の影響は認められなかった。胎児の骨格検査でも、特記すべき異常は認められなかった。(参照 3、17)

(9) 発生毒性試験 (ウサギ、皮下投与) <参考資料²⁵>

妊娠ウサギ (Fauve de Bourgogne 種、匹数不明) を用いたメトクロプラミドの皮下投与 (10 mg/kg 体重/日) による発生毒性試験が実施された。投与は妊娠 1~18 日に実施し、妊娠末期の胎児及び離乳児を奇形学的に検査した。

胎児及び出生児のいずれにも投与の影響は認められず、外形及び内部奇形も認められなかった。(参照 3)

8. その他の試験

(1) 性ホルモン、子宮内膜等に及ぼす影響 (マウス)

① 正常な性周期 (4~5 日) のマウス (EPM-M1 Swiss 系、100 日齢、雌 30 匹/群) にメトクロプラミドを 50 日間皮下投与 (0 又は 200 µg/日) し、発情前期に雄と同居させて交配した。雌を交尾 5 日後に安楽死処置し、血液を採取して血清中プロラクチン濃度を測定するとともに、着床を数えた。

対照群及び投与群ともに規則的な性周期を示す動物の数はほぼ同じであったが、投与群 (6~7 日) で対照群 (4~5 日) より性周期が延長した。血清中プロラクチン濃度は投与群 (551.5±23.3 ng/mL) で対照群 (130.4±26.2 ng/mL) より高かった。また、投与群では着床率が有意に低下した (p<0.001)。(参照 18)

② 正常な性周期 (4~5 日) のマウス (EPM-M1 Swiss 系、雌 30 匹/群) にメトクロプラミドを 50 日間皮下投与 (0 又は 200 µg/日) し、最終投与後に発情期の 10 匹/群から採血して、血中のエストラジオール及びプロゲステロン濃度をラジオイムノアッセイ (検出限界: エストラジオール 0.1 pg/mL、プロゲステロン 0.15 ng/mL) により測定した。また、黄体数及び排卵数 (卵管又は子宮から回収された卵の数) を数えた。残りの雌 (対照群: 18 匹、投与群: 16 匹) は雄と同居させて交配し、交尾 5 日後に採血した。

発情期の非妊娠動物における黄体数と排卵数は両群でほぼ同じであった。発情期におけるエストラジオール及びプロゲステロンの血中濃度は投与群で対照群より有意

²⁴ 静脈内投与により実施されていることから、参考資料とした。

²⁵ 皮下投与により実施されていることから、参考資料とした。

に低かったが、交尾 5 日後の妊娠動物では両群で差は認められなかった (表 17)。

表 17 マウスにおけるメトクロプラミド 50 日間皮下投与後の
エストラジオール及びプロゲステロン濃度 (平均±SD)

| 検査項目 | 発情期 | | 交尾 5 日後 | |
|---------------------|----------|-----------|----------|----------|
| | 対照群 | 投与群 | 対照群 | 投与群 |
| 黄体数 | 7.1±1.3 | 6.7±1.2 | — | — |
| 卵管中の排卵数 | 6.4±1.3 | 5.9±1.9 | — | — |
| エストラジオール (pg/mL) | 46.2±2.2 | 39.4±1.1* | 83.6±6.1 | 76.5±4.7 |
| プロゲステロン (ng/mL) | 2.8±0.2 | 2.3±0.1* | 24.1±0.9 | 23.4±1.6 |

— : 記載なし、* : $p < 0.05$ (対応のない t 検定)

さらに、健康な動物から得られた受精卵を両群に移植して着床状態を観察した結果、対照群及び投与群の受胎率はそれぞれ 87%及び 15%であった。また、着床数は対照群 (10.4±0.9 個) に比べて投与群 (0.7±0.5 個) で有意に少なかった。(参照 18)

(2) 自発運動及び学習行動に及ぼす影響 (マウス)

生後 10~14 日の新生児マウスにメトクロプラミドを皮下投与 (0, 6 又は 60 $\mu\text{mol/kg}$ 体重) し、成熟 (60~80 日齢) 時の自発運動及び d-アンフェタミン誘発運動について検討した。

その結果、自発運動が抑制され、d-アンフェタミン誘発運動が促進された。環状水迷路学習試験の結果に変化はみられなかった。(参照 19)

9. ヒトにおける知見

(1) 副作用

メトクロプラミドの主な副作用は、フェノチアジン系化合物でみられるような錐体外路系障害である。急速な静脈内投与後に起こる筋緊張異常、又は治療開始数週後に発生するパーキンソン様症状があるが、これに対しては抗コリン薬や抗ヒスタミン薬が有効であり、メトクロプラミドを休薬すると回復する。慢性的治療 (数か月から数年) により遅発性運動障害が発症する可能性があり、これは不可逆的と考えられる。錐体外路徴候は小児や若年者でよくみられ、また投与量が多いほど起こりやすい。また、他のドパミン拮抗薬と同様に、ドパミンのプロラクチン遊離抑制作用を遮断することにより乳汁分泌過多が起こることもあるが、臨床ではまれにしか起こらない。早産児や新生児では、メトクロプラミドでメトヘモグロビン血症が起こることも報告されている。(参照 4)

メトクロプラミドは、通常の治療用量²⁶が投与される場合、ほとんど副作用を起こさ

²⁶ 人における治療用量は、注射剤では、メトクロプラミドとして、通常成人 1 回 7.67 mg (塩酸メトクロプラミドとして 10 mg) (1 日 1~2 回)、シロップ剤、フィルムコーティング錠では、メトクロプラミドとして、通常成人 1 日 7.67~23.04 mg (塩酸メトクロプラミドとして 10~30 mg) とされ

ない。副作用は通常軽度で一過性であり、投与を中止すれば回復する。2 報告において、メトクロプラミドの副作用の総発現率は約 11%であるとされている(表 18)。(参照 15)

表 18 メトクロプラミドによる副作用発現率

| 副作用 | 公表試験 (1,023 名) | 一般診療調査 (788 名) |
|--------|----------------|----------------|
| 眠気、倦怠感 | 41 (4%) | 77 (9.8%) |
| 腸障害 | 12 (1.2%) | 9 (1.1%) |
| 錐体外路徴候 | 10 (1%) | 0 |
| めまい、脱力 | 8 (0.8%) | 6 (0.8%) |
| その他 | 44 (4.3%) | 0 |
| 計 | 115 (11.3%) | 92 (11.7%) |

倦怠感と眠気は最もよくみられる副作用であり、患者の約 10%にみられることが報告されている。腸障害には便秘と下痢が含まれる。蕁麻疹又は斑点状丘疹、舌又は眼科周囲の浮腫、ドライマウス、不安感又は動揺、泌乳刺激及びメトヘモグロビン血症が時折みられることもある。(参照 15)

10 名の健常ボランティアの試験では、メトクロプラミド 20 mg/ヒトを 1 日 4 回経口投与しても副作用はみられなかった。(参照 15)

25 名の学生ボランティアにメトクロプラミド 10 mg/ヒトを単回筋肉内投与した場合、顕著にみられた副作用はドライマウスのみであり、眠気、めまい又は錐体外路徴候はみられなかった。(参照 15)

メトクロプラミド製剤による重大な副作用として、ショック又はアナフィラキシー様症状、悪性症候群、意識障害、痙攣及び遅発性ジスキネジー²⁷が発現することがある。(参照 8~10)

(2) 錐体外路徴候

メトクロプラミドによる錐体外路への副作用はまれにしか起こらない。メトクロプラミドを静脈内投与後にある程度の一過性の動揺及び運動性不穏状態が生じるが、本物のジストニア反応(筋緊張異常反応)は、患者の約 1%に発現するに過ぎない。これらのジスキネジー(運動障害)は投与後に急性的に発現する。若齢の患者で頻発し、開口障害、斜頸、顔面けいれん、後弓反張及び注視発症等がみられる。それらの症状は、投与開始 36 時間以内に発現し、通常投与中止 24 時間以内に消失する。(参照 15)

ヒトにおけるメトクロプラミド製剤による錐体外路徴候として、手指振戦、筋硬直、頸・顔部の攣縮、眼球回転発作、焦燥感等が発現する可能性がある。(参照 8~10)

ている。(参照 8~10)

²⁷ 遅発性ジスキネジー：精神疾患治療薬を長期にわたって服用中の患者に出現する持続性の不随意運動の総称である。(参照 20)

(3) 子供における影響

メトクロプラミドの制吐作用及び胃腸作用は幼児及び子供における軽度の病気の治療に日常的に使用される。

幼児及び子供におけるメトクロプラミドの毒性徴候には、動揺、興奮性、頸部の疼痛及び硬直、並びに錐体外路性ジストニア（筋失調症）の症状が含まれる。錐体外路徴候を呈した子供の多くは適正用量の上限を超える用量又は上限に近い用量を使用していたとされている。（参照 15）

(4) 内分泌に及ぼす影響

メトクロプラミドは、男女両性において強力なプロラクチン放出刺激剤である。プロラクチン濃度は、10 mg/ヒトの筋肉内又は静脈内投与 5 分以内及び経口投与約 60 分後には 3～8 倍に増加し、長期投与では乳汁漏出症を呈する場合もある。（参照 15）

メトクロプラミド製剤の内分泌に及ぼす影響として、無月経、乳汁分泌及び女性型乳房がある。（参照 8～10）

III. 食品健康影響評価

1. 国際機関等における評価について<参考資料²⁸>

メトクロプラミドは、JECFA、EMA、FDA 等における食品健康影響評価は実施されていない。海外ではヒト用医薬品として使用されており、ヒト用医薬品としての評価又は検討されている。

EMA は、メトクロプラミドの副作用及び有効性に関する懸念が続いたことから、メトクロプラミドを含有する医薬品の全年齢層におけるベネフィットとリスクを評価し、2013 年にその適切な使用法を勧告した。メトクロプラミドの処方は、5 日間までの短期間のみの使用とし、1 歳未満の子供には使用禁止とし、1 歳以上の子供では遅発性の吐気及び化学療法後の嘔吐の予防並びに手術後の吐気及び嘔吐の治療の二次選択的な治療法（他の治療が考慮又は試された後）として用いられるべきであるとした。また、成人では、化学療法、放射線療法、手術に伴う吐気及び嘔吐の予防及び治療、並びに片頭痛の管理に対して用いられるべきであるとした。さらに、成人及び子供における最高推奨用量は 0.5 mg/kg 体重/日までと制限されるべきであるとした。（参照 21、22）

FDA は、メトクロプラミド含有医薬品の長期使用は遅発性ジスキネジーとの関連が認められており、使用中止後でも身体の不随意反復運動を伴うことがあることから、その製造業者に対し、長期使用又は高用量使用に関する枠組み警告（Boxed Warning）を各製品の添付文書に追加するよう通知した。（参照 23）

2. 食品健康影響評価について

メトクロプラミドは、*in vitro* の哺乳類由来細胞を用いた染色体異常試験、遺伝子変異試験及び小核試験では陽性の結果を示したが、*in vitro* の細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類由来細胞を用いた DNA 損傷試験及び不定期 DNA 合成試験、*in vivo* のラットを用いた DNA 鎖切断試験、ラット又はマウスを用いた小核試験では陰性の結果を示したことから、生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えられた。発がん性試験は実施されておらず、慢性毒性試験は参考資料とされているが、遺伝毒性試験の結果から、たとえ発がん性があったとしても、遺伝毒性発がん物質ではなく、メトクロプラミドの ADI を設定することは可能であると判断した。

メトクロプラミドの各種毒性試験の結果から得られた NOAEL 又は LOAEL の最小値は、イヌを用いた 6 か月間亜急性毒性試験における一般状態の変化（不穏な状態）を指標とした LOAEL 0.5 mg/kg 体重/日であった。この LOAEL は、ラットを用いた 1 か月間亜急性試験における、ヒトにおける副作用の一つである乳腺への影響を指標とした LOAEL 16 mg/kg 体重/日より小さい。イヌを用いた 6 か月間亜急性毒性試験でみられた一般状態の変化は一過性ではあったが、2 mg/kg 体重/日以上ではヒトにおける副作用の一つである神経症状等もみられたため、重要な毒性徴候と考えられた。

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、ADI の設定に LOAEL を用いること、また、十分な慢性毒性試験がなく、発がん性試験、生殖毒性試験及び神経毒性試験が実施

²⁸ ヒト用医薬品に係る内容であることから参考資料とした。

されていないことから、これらを総合的に考慮し、安全係数として 10 を追加することが適当と考えた。

これらのことから、メトクロプラミドの ADI の設定に当たっては、イヌを用いた 6 か月間亜急性毒性試験における LOAEL 0.5 mg/kg 体重/日に安全係数 1,000 (種差 10、個体差 10 及び追加の 10) を適用し、0.0005 mg/kg 体重/日と設定することが適当と考えられた。

以上より、メトクロプラミドの食品健康影響評価については、ADI として次の値を採用することが適当と考えられる。

メトクロプラミド 0.0005 mg/kg 体重/日

暴露量については、当該評価結果を踏まえ暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

<別紙 1：代謝物等略称>

| 略称等 | 化学名等 |
|-----------|---|
| 水酸化体 | メトキシ基が脱メチル化したもの |
| モノエチル体 | ジエチルアミノエチル基のエチル基が一つ脱 <i>N</i> -エチル化したもの |
| グルクロン酸抱合体 | <i>N</i> -グルクロン酸抱合体 |
| 硫酸抱合体 | <i>N</i> -硫酸抱合体 |

<別紙 2：検査値等略称>

| 略称等 | 名称 |
|------------------|---|
| 5-HT | セロトニン |
| ADI | 一日摂取許容量 |
| AST | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)] |
| AUC | 薬物濃度曲線下面積 |
| BUN | 血液尿素窒素 |
| CHL 細胞 | チャイニーズハムスター肺由来細胞 |
| C _{max} | 最高濃度 |
| EMA | 欧州医薬品庁 |
| FDA | 米国食品医薬品庁 |
| FSH | 卵胞刺激ホルモン |
| GC | ガスクロマトグラフィー |
| HPLC | 高速液体クロマトグラフィー |
| Hb | ヘモグロビン量 (血色素量) |
| Ht | ヘマトクリット値 |
| JECFA | FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 |
| LD ₅₀ | 半数致死量 |
| LH | 黄体形成ホルモン |
| LOAEL | 最小毒性量 |
| NOAEL | 無毒性量 |
| RBC | 赤血球数 |
| T _{1/2} | 消失半減期 |
| T _{max} | 最高濃度到達時間 |

<参照>

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 499 号）
2. The Merck Index, 15th Edition, 2013.
3. 平成 24 年度残留基準見直しに関する資料（成分名：メトクロプラミド）
4. KA Sharkey and JL Wallace: 第 46 章 消化管運動および分泌障害治療薬、制吐薬、胆嚢および膵臓疾患に使用される薬物. グッドマン・ギルマン薬理書・第 12 版—薬物治療の基礎と臨床—、下巻、高折修二、橋本敬太郎、赤池昭紀、石井邦雄監訳、廣川書店、2013 年
5. 第十六改正日本薬局方解説書. 日本薬局方解説書編集委員会編. 2011 年
6. アステラス製薬株式会社. 医薬品インタビューフォーム「消化機能異常治療剤 プリンペラン®注射液 10 mg」、2014 年 4 月（改訂第 6 版）
7. 動物医薬品検査所ホームページ. 動物用医薬品等データベース
8. アステラス製薬株式会社. 医薬品添付文書「プリンペラン®注射液 10 mg」、2014 年 4 月改訂（第 9 版）
9. アステラス製薬株式会社. 医薬品添付文書「プリンペラン®シロップ 0.1%」、2014 年 4 月改訂（第 9 版）
10. アステラス製薬株式会社. 医薬品添付文書「プリンペラン®錠 5」、2014 年 4 月改訂（第 9 版）
11. H24 対象物質 メトクロプラミド（追加資料） 残留試験
12. H24 対象物質 メトクロプラミド（追加資料） 遺伝毒性試験
13. Martelli A, Campart GB, Canonero R, Mattioli F, Brambilla G: Testing of Metoclopramide and Procainamide for Their Ability to Induce Genotoxic Effects in Cultured Mammary Cells. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1995 Apr; 131(2):185-191.
14. Mereto E, Robbiano L, Ghia M, Allavena A, Martelli A, Brambilla G: Evaluation of DNA-damaging, clastogenic, and promoting activities of metoclopramide and procainamide in rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1995 Apr; 131(2): 192-197.
15. Pinder RM, Brogden RN, Sawyer PR, Speight TM, Avery GS: Metoclopramide: a review of its pharmacological properties and clinical use. *Drugs*, 1976; 12(2): 81-131.
16. 渡辺信夫、中井徹、岩波黄葵、藤井登志之：Metoclopramide の亜急性および慢性毒性. 薬学研究、第 39 巻第 3 号、1～17 頁、1968 年
17. 渡辺信夫、岩波黄葵、中原紀子：妊娠動物に適用された Metoclopramide の胎仔への影響. 薬学研究、第 39 巻第 3 号、18～32 頁、1968 年
18. Panzan MQ, Júnior JM, da Motta EL, Haapalainen EF, de Jesus Simões M, Baptista HA, et al: Metoclopramide-induced hyperprolactinaemia caused marked decline in pinopodes and pregnancy rates in mice. *Human Reproduction*, 2006 Oct; 21(10): 2514-2520.

19. Archer T: Behavioural retardation in the neuropathology of mental retardation. *APMIS. Supplementum*, 1993; 40: 35-56.
20. 南山堂：医学大辞典 第18版、株式会社南山堂、1998年
21. EMA: European Medicines Agency recommends changes to the use of metoclopramide. Changes aim mainly to reduce the risk of neurological side effects. EMA/443003/2013, 26 July 2013.
22. EMA: European Medicines Agency recommends changes to the use of metoclopramide. Changes aim mainly to reduce the risk of neurological side effects. EMA/13239/2014 Corr.1, 20 December 2014.
23. FDA: FDA Requires Boxed Warning and Risk Mitigation Strategy for Metoclopramide-Containing Drugs. Feb. 26, 2009.